Aus der medizinischen Universitätsklinik Basel.
(Vorsteher: Prof. Dr. Stähelin.)

Ueber das

Verhalten von organischen und anorganischen Brompräparaten im Tierkörper.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

vorgelegt von

Alice Gutknecht
prakt. Aerztin aus Freiburg (Schweiz).

Berlin 1913.
Druck von L. Schumacher, N. 4.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Basel.

Referent: Prof. Dr. Stähelin.

Sonderabdruck aus der Zeitschrift für klin. Medizin. 78. Bd. H. 1 u. 2.

Eine Erklärung für das Wesen der Narkose machte lange Zeit Schwierigkeiten, weil die zahlreichen Mittel, die eine narkotische Wirkung entfalten, gar keinerlei gemeinsame Eigenschaften zu zeigen schienen. Sie gehören den allerverschiedensten chemischen Gruppen an, und es gehören sowohl ausserordentlich reaktionsfähige als auch andererseits ganz indifferente dazu. Erst H. H. Meyer (Arch. f. exp. Path. und Pharm., 1899, Bd. 42) und Overton (Studien über Narkose, Jena 1911) vermochten zu zeigen, dass ihnen allen, wenn auch keine rein chemische, so doch eine physikalisch-chemische Eigenschaft gemeinsam zukommt, nämlich die, in Wasser und Fetten löslich zu sein. Da nun das Zentralnervensystem mehr fetthaltige Bestandteile als die übrigen Körpergewebe enthält, so ist ein Wirksamwerden der lipoidlöslichen Stoffe daselbst ermöglicht. Die Lipoidlöslichkeit bedingt ihre „Neurotropie".

Nur eine Gruppe von Narkoticis will sich dieser Theorie nicht fügen, nämlich die anorganischen Salze, vor allem die Bromsalze. Neuerdings neigt man nun zu der Auffassung, dass die Wirkung des Broms auf einer Entchlorung des Organismus beruhe. Es wurde zuerst von Richet (Journal de l'anatomie et physiologie) die Beobachtung gemacht, dass Chlorionen durch Bromionen ersetzt werden können, und Nencki und Schoumow-Simanowsky (Archiv für experim. Pathol. und Pharmakol., 1894, Bd. 34) kamen auf dasselbe Ergebnis. Laudenheimer (Zentralblatt f. Nervenheilkunde, 1897 u. 1901) machte die ersten Versuche an Epileptikern und beobachtete dabei, dass nach einer anfänglichen Bromretention im Organismus ein Bromgleichgewicht auftrat, indem das nunmehr dargereichte Brom fast quantitativ ausgeschieden wurde. Durch die Versuche von Laudenheimer angeregt, forschten Büchner (Inaug.-Dissertation, Würzburg 1898) und Fellreiter (Münchener med. Wochenschr., 1899, Bd. 39), in welchen Organen die Bromretention hauptsächlich erfolge. Sie kamen zu dem Resultat, dass die Bromsalze fast ausschliesslich im Blut zurückgehalten werden,

während die übrigen Organe Brom nur in äusserst geringer Menge enthielten. Büchner wollte sogar diese geringe Menge nicht mehr als Bromdepots anerkennen, sondern er vermutete, es handle sich um Bromsalze, die noch in dem in den Organen spurweise vorhandenen Blut gelöst seien. Auch von Wyss (Archiv f. experim. Pathol. und Pharm., Bd. 55) fand im Blut ziemlich viel, im Gehirn relativ wenig Brom. Auch Grünwald (Arbeiten aus dem neurologischen Institut, Wien 1907) fand, wie die übrigen Autoren, keine besonders grosse Affinität des Gehirns zum Brom. Das vorgefundene Brom war fast durchaus Bromnatrium und nur ein geringer Teil stand in fester organischer Verbindung.

Alle diese Versuche waren nur mit anorganischen Bromsalzen gemacht worden. Besonderes Interesse verdienen nun aber auch Beobachtungen, die bei Darreichung von Präparaten gemacht wurden, die Brom in organischer Bindung enthalten. Die in der Einleitung besprochene Narkosetheorie und die Erwartung, die Bromionen vielleicht besonders neurotrop und damit noch wirksamer zu machen, mag zur Herstellung der in den letzten Jahren so zahlreich hergestellten organischen Brompräparate veranlasst haben. Die organischen Brompräparate sollen nach den Aussagen einiger Fabriken, die sie in den Handel bringen, von Nebenwirkungen frei sein und dabei ebenso wirksam, wie die anorganischen Präparate. Es muss dies wunderlich erscheinen, da alle organischen Brompräparate nur einen geringen Bromgehalt haben und sowohl auf dem Boden der Narkosetheorie, als auch der Entchlorungstheorie grosse Bromdosen gefordert werden. Diese sind zum Teil so gross, wie sie als organische Präparate gar nicht einverleibt werden können. Sollen nun organische Präparate tatsächlich dieselbe Wirkung besitzen wie anorganische, so muss das darauf beruhen, dass sie entweder leichter festgehalten werden, so dass sie schliesslich doch Bromdepots von genügender Stärke bilden; oder aber das Brom wird in andere Organe geleitet, von wo aus es eine stärkere Wirkung entfaltet.

In den bisherigen Arbeiten wurde viel Aufmerksamkeit darauf verwendet, festzustellen, ein wie grosser Teil des Broms resorbiert worden war. Man glaubte diese Frage ziemlich einfach dadurch zu lösen, dass man das Brom in den Fäzes bestimmte, und man nahm dann an, was hier auftrete, sei unresorbiertes Brom. Ellinger (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1911, Bd. 65) hat es aber an einer Thiry-Vellaschen Darmfistel sehr wahrscheinlich gemacht, dass sich im Darminhalt Brom finden kann, das resorbiert worden war und dann von der Darmschleimhaut wieder ausgeschieden wurde. Man darf also nicht ohne weiteres dem in den Fäzes gefundenen Brom die Möglichkeit eines therapeutischen Effektes absprechen.

In meinen Untersuchungen handelte es sich weniger darum, die Ausscheidungskurve im Harn und die Resorption im Darm zu berück-

sichtigen, als vielmehr um die Bestimmung der Bromdepots in den Organen auf dem Höhepunkt der Bromwirkung. Der Höhepunkt wurde dann als erreicht betrachtet, wenn die Tiere an der Grenze einer leichten Narkose standen, die ja zu therapeutischen Zwecken öfters gefordert wird. In diesem Stadium war es am ehesten zu erhoffen, Differenzen zu finden entweder in bezug auf die Verteilung des Broms in den Organen, oder in bezug auf die absoluten Bromwerte daselbst.

Zu den Versuchen wurden Kaninchen benutzt, von denen die eine Gruppe mit Bromnatrium, die zweite mit Bromokoll (eine ca. 10 pCt. Brom enthaltende Brom-Tannin-Leimverbindung), die dritte mit Bromipin (ein 10 pCt. resp. 33 pCt. Brom enthaltendes Additionsprodukt von Sesamöl mit Brom) gefüttert worden war. Die Medikamente wurden durch die Schlundsonde verabreicht, und zwar das Bromnatrium in einer wässerigen Lösung, das Bromokoll und das Bromipin direkt. Sobald sich bei einem Tiere die ersten Symptome der Intoxikation zeigten, wurde dasselbe in Aethernarkose aus der Karotis entblutet. Dann wurde noch vor Aufhören der Herzaktion in die Vena jugularis eine Kanüle eingeführt, durch welche wir eine auf 37° erwärmte 4 proz. Traubenzuckerlösung langsam einfliessen liessen. Da das Herz hierbei weiterschlug, wurden die Organe gut entblutet. (Zu den Vorversuchen hatte ich nach dem Vorgehen von Büchner 0,7 proz. Kaliumnitratlösung verwendet; dabei machte ich aber die Erfahrung, dass die Herzaktion beinahe sogleich nach der Infusion aufhörte, so dass eine vollständige Entblutung der Organe auf diese Weise nicht erzielt werden konnte.) Das so erhaltene Gesamtblut plus Traubenzuckerlösung wurde auf dem Wasserbade eingeengt und mit Alkohol versetzt. Dasselbe geschah mit den übrigen Organen des toten Tieres, die vorher möglichst fein zerkleinert worden waren. Für unsere Versuche kamen hauptsächlich in Betracht die Haut, die mit Haaren und Unterhautzellgewebe zerkleinert wurde, die Leber, die Lungen, die Nieren, das Gehirn, die Muskulatur, die Magen- und Darmschleimhaut. Analysen von Urin und Kot wurden nur in Stichproben gemacht. Die auf dem Wasserbad eingetrockneten Organe wurden nun in einem Nickeltiegel der Gasflamme ausgesetzt. Gleich am Anfang wurde dem Trockenrückstand gebrannter Marmor zugefügt, und der Tiegel nur sehr allmählich erhitzt, um nicht durch allzugrosse Hitze das Chlor zum Entweichen zu bringen. Erst nachdem die Organe ganz verkohlt waren, wurden sie unter grösserer Hitze mit Zusatz von etwas salpetersaurem Kali noch vollständig verascht. Der weisse Rückstand wurde mit heissem, destilliertem Wasser extrahiert und filtriert, und solange nachgewaschen, bis das Filtrat mit Silbernitrat keine Reaktion mehr gab. Das Filtrat wurde sodann auf dem Wasserbade eingeengt und ein Teil davon zur Analyse verwendet. Bei der Analyse verfuhr ich nach der Methode, die Grünwald bei der Bestimmung des Bromgehalts im Epileptikergehirn angewandt hat, und die eine Vereinigung

der Methode von Nencki (Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol., 1891, Bd. 34) und derjenigen von Berglund (Zeitschr. f. analyt. Chemie, Bd. 24) darstellt. Sie beruht auf dem Prinzip, dass eine Mischung von saurem schwefelsaurem Kalium und Kaliumpermanganatlösung einer Bromidlösung beigefügt alles Brom freimacht, während die Chloride dadurch nicht beeinflusst werden sollen. Berglund fängt das entweichende Brom in Kalilauge auf und titriert nach Zerstörung des Hypobromides mit Ammoniak, indem er das Silbersalz ausfällt. Nencki und Schoumow-Simanowsky legen anstatt Kalilauge Jodkaliumlösung vor.

Für meine Versuche benutzte ich einen Glasapparat, aus vier Flaschen bestehend. Jede Flasche war durch einen eingeschliffenen Glasstöpsel vollkommen dicht abgeschlossen. In den Glasstöpsel waren zwei Röhren eingeschmolzen, von denen die eine als Zuleitungsrohr für das Brom und die mit ihm durchstreichende Luft dienen sollte und bis in die Flüssigkeit reichte. Die andere Glasröhre bildete das Ableitungsrohr. Sie war in offener Verbindung mit dem oberen leeren Raum der Flasche und jeweilen verschmolzen mit dem Zuleitungsrohr der nächstfolgenden Flasche. Die letzte Flasche stand in Verbindung mit einer Wasserluftpumpe. In die erste oder Standflasche kam die Kaliumpermanganatlösung mit der zur Analyse bestimmten Flüssigkeit, die vorher mit verdünnter Schwefelsäure neutralisiert worden war. Die Wasserluftpumpe wurde nun angedreht, bevor den beiden Lösungen 10 ccm einer 10proz. Lösung von saurem schwefelsaurem Kalium beigemengt wurde. Das mit dem Luftstrom ausgetriebene Brom wurde in Kalilauge aufgefangen, die in der zweiten und dritten Flasche enthalten war. Die vierte Flasche war mit 2proz. Jodkaliumlösung angefüllt, der etwas Stärkekleister zugefügt worden war. Durch einen eventuellen Farbenumschlag wurde so auf kleinste Brommengen aufmerksam gemacht, die von der Kalilauge nicht gebunden worden waren. Vier Stunden lang wurde der Luftstrom durch die Flaschen gesogen, eine Zeitdauer, die experimentell festgesetzt wurde und die genügte, um weit grössere Mengen wieder quantitativ zu erhalten, wie diejenigen, die nach den bisherigen Erfahrungen in den Organen zu erwarten waren.

Trotzdem die Autoren angeben, dass Kaliumpermanganat und saures schwefelsaures Kalium nur Bromsalze angreife, hatte ich dennoch die Erfahrung gemacht, dass kleine Chlormengen mit dem Brom mitausgetrieben wurden. Aus diesem Grunde goss ich nach vollendetem Versuch die vom Brom befreite Lösung der Standflasche in eine Porzellanschale und wiederholte die ganze Prozedur mit dem in der Kalilauge der zweiten plus dritten Flasche enthaltenen Bromid. Zu diesem Zwecke wurde das entstandene Hypobromid mit Ammoniak zerstört, und die Lösung bis zum Entweichen des überschüssigen Ammoniaks erhitzt. Mit verdünnter Schwefelsäure wurde sodann neutralisiert, das Brom im gleichen Apparat durch Kaliumpermanganat und saures schwefelsaures Kalium noch einmal freigemacht und mit dem Luftstrom ausgetrieben. Auf diese Art konnte das Brom ohne Chlorbeimischung in Jodkalium aufgefangen werden. Die Jodkaliumlösung war 10 proz. in der zweiten Flasche, 5 proz. in der dritten und 2 proz. in der vierten Flasche. Nach abermals 4 Stunden konnte die der freigewordenen Brommenge äquivalente Menge Jod mit Natriumhyposulfit titriert werden.

Ich vereinigte nun die erste Kaliumpermanganatlösung, die noch die Chloride und übrigen Rückstände enthielt, mit der zweiten und zerstörte das Kaliumpermanganat durch Erwärmen auf dem Wasserbade mit etwas Alkohol. Sodann wurde mit Calcium carbonicum neutralisiert, filtriert, nachgewaschen, und im Filtrat durch Titrieren mit $^1/_{10}$ Normalsilberlösung das Chlor bestimmt.

Wie ich oben schon erwähnte, benutzte ich zu meinen Versuchen neben Bromnatrium das organische Bromokoll und Bromipin. Jedes Präparat wurde mindestens an 2 Versuchstiere verabreicht. Auf diese Weise konnten auch Schwankungen der Bromdepots beobachtet werden, die bei Darreichung ein und desselben Präparates in den entsprechenden Organen des Kontrolltieres auftraten. Unsere Untersuchungen ergaben folgendes: Die Zeichen der Vergiftung traten bei den einen Tieren bedeutend früher auf, wie bei den anderen. Grössere Bromdosen begünstigten natürlich das frühe Auftreten der Vergiftungserscheinungen; aber es ist doch eigentümlich, wenn wir einen Blick auf die nachfolgende erste Tabelle werfen, dass z. B. bei Darreichung von Bromipin das eine Tier bei einer Tagesdosis von 0,83 g Brom 40 Tage lang keine Symptome von Bromismus zeigte, während das Kontrolltier bei 1 g Brom Tagesdosis, also bei nur 0,2 g Brom mehr, schon nach 10 Tagen die ersten Zeichen des Bromismus aufwies. Auch bei der Darreichung von Bromnatrium fanden sich solche Schwankungen, indem bei einer Tagesdifferenz der Bromdosen von nur 0,3 g, das eine Tier 10 Tage länger wohl blieb, wie das andere.

I. Tabelle.

1. Bromipin-Kaninchen in 10 Tagen 10,0 g Brom. Tagesdosis 1,00 g Brom.
2. „ „ „ 40 „ 33,22 g „ „ 0,83 g „
3. „ „ „ 7 „ 15,15 g „ „ 2,16 g „

1. Bromnatrium-Kaninchen in 34 Tagen 24,25 g Brom. Tagesdosis 0,69 g Brom.
2. „ „ „ 15 „ 23,1 g „ „ 1,87 g „
3. „ „ „ 25 „ 38,5 g „ „ 1,54 g „

1. Bromokoll-Kaninchen in 12 Tagen 5,2 g Brom. Tagesdosis 0,43 g Brom.
2. „ „ „ 11 „ 6,0 g „ „ 0,545 g „

Die folgenden Tabellen geben die Zahlenwerte der Analysen wieder.

II. Tabelle.

1. Kaninchen mit 31,55 g Bromnatrium gefüttert = 24,25 g Brom. Tagesdosis 0,69 g Brom.

Blut	0,2266 g Brom	0,2048 g Chlor
Haut	0,4254 g „	0,3132 g „
Leber . . .	0,0505 g „	0,0146 g „
Niere	0,0185 g „	0,0200 g „
Gehirn . . .	0,0072 g „	0, . . . g „
Herz	0,00621 g „	0,00116 g „

III. Tabelle.

2. Kaninchen mit 30 g Bromnatrium gefüttert = 23,1 g Brom. Tagesdosis 1,87 g Brom.

Blut	0,31312 g	Brom	0,0348 g	Chlor
Haut	0,55104 g	„	0,6306 g	„
Niere	0,03193 g	„	0, . . . g	„
Gehirn . . .	0,00762 g	„	0,004176 g	„
Muskeln . . .	0,03708 g	„	0,0116 g	„
Darmschleimhaut	0,0659 g	„	0, . . . g	„
Darminhalt . .	0,865 g	„	0,645 g	„
Harn	22,03 g	„	3,619 g	„

IV. Tabelle.

3. Kaninchen mit 50 g Bromnatrium gefüttert = 38,5 g Brom. Tagesdosis 1,54 g Brom.

Blut	0,618 g	Brom	—	
Haut	0,4686 g	„	0,4160 g	Chlor
Leber	0,1297 g	„	—	
Niere	0,0648 g	„	0, . . . g	Chlor
Gehirn	0,0133 g	„	0,00696 g	„
Muskulatur . . .	0,0865 g	„	0,00928 g	„
Darmschleimhaut .	0,0257 g	„	0,00696 g	„
Magenschleimhaut .	0,0669 g	„	0,00928 g	„
Darminhalt . . .	0,6592 g	„	0,296 g	„
Harn	36,462 g	„	2,505 g	„

V. Tabelle.

4. Kaninchen mit 6 g Bromnatrium gefüttert = 4,62 g Brom. Dieses Tier wurde am 6. Tage entblutet, bevor die Narkosewirkung des Broms zur Geltung kam. Tagesdosis 0,77 g Brom.

Blut	0,4203 g	Brom	0,07424 g	Chlor
Haut	0,2715 g	„	0,1015 g	„
Muskulatur . .	0,0513 g	„	0,0464 g	„

VI. Tabelle.

5. Kaninchen mit 8 g Bromnatrium gefüttert = 6,16 g Brom. Hier wie bei Kaninchen 4 vor Auftreten der Narkosewirkung entblutet. Tagesdosis 0,77 g Brom.

Blut	0,6051 g	Brom	—	
Haut	0,4326 g	„	0,1392 g	Chlor
Muskulatur . . .	0,0565 g	„	0,0232 g	„

VII. Tabelle.

1. Kaninchen mit 26 g Bromokoll gefüttert = 5,2 g Brom. Tagesdosis 0,433 g Brom.

Blut	0,3914 g	Brom	0,0928 g	Chlor
Haut	0,6674 g	„	0,8723 g	„
Leber	0,0638 g	„	0,0720 g	„
Niere	0,0124 g	„	—	
Gehirn . . .	0,00618 g	„	0,00928 g	Chlor
Muskulatur . .	0,05768 g	„	0,00928 g	„
Darmschleimhaut.	0,00721 g	„	—	
Magenschleimhaut	0,02472 g	„	—	
Harn	3,502 g	„	0,624 g	Chlor

VIII. Tabelle.

2. Kaninchen mit 30 g Bromokoll gefüttert = 6 g Brom. Tagesdosis 0,545 g Brom.

Blut	0,4738 g Brom	0,0928 g Chlor
Haut	0,7314 g „	0,8752 g „
Leber	0,04326 g „	0,0139 g „
Niere	0,0236 g „	0, . . . g „
Gehirn . . .	0,00681 g „	0,00696 g „
Muskulatur . .	0,05665 g „	0,0232 g „
Darmschleimhaut	0,00824 g „	0, . . . g „
Magenschleimhaut	0,01854 g „	0,00464 g „
Darminhalt . .	0,699 g „	—
Harn	3,648 g „	3,712 g Chlor.

IX. Tabelle.

1. Kaninchen mit 100 ccm Bromipin gefüttert = 10 g Brom. Tagesdosis 1 g Brom.

Blut	nicht erhalten	—
Haut	0,383 g Brom	0,1258 g Chlor
Leber	0,426 g „	0,0638 g „
Niere	0,0793 g „	0, . . . g „
Gehirn . . .	0, . . . g „	0,025 g „
Herz	0,0206 g „	0,0313 g „
Darminhalt . .	0,412 g „	0,370 g „
Harn	8,112 g „	2,768 g „

X. Tabelle.

2. Kaninchen mit 200 ccm Bromipin gefüttert = 33,22 g Brom. Tagesdosis 0,83 g Brom.

Blut	0,3831 g Brom	0,1671 g Chlor
Haut	0,9090 g „	0,1928 g „
Leber	0,1648 g „	0,0530 g „
Gehirn . . .	0,0072 g „	0,0116 g „
Herz	0,0052 g „	0,0032 g „
Muskulatur . .	0,0834 g „	—
Darminhalt . .	1,612 g „	—

XI. Tabelle.

3. Kaninchen mit 35 ccm Bromipin gefüttert = 15,155 g Brom. Tagesdosis 2,165 g Brom.

Blut	0,2925 g Brom	0,0232 g Chlor
Haut	0,4532 g „	0,0928 g „
Leber	0,3214 g „	0,0928 g „
Gehirn . . .	0,00824 g „	0, . . . g „
Muskulatur . .	0,0679 g „	0,0348 g „
Darmschleimhaut	0,0270 g „	0,0. . . g „
Magenschleimhaut	0,0309 g „	0,00696 g „

Was die Verteilung des Broms in den Organen anbelangt, so fanden sich, wenn man den absoluten Bromgehalt ins Auge fasst, die grössten

Bromdepots regelmässig in der Haut und im Blut, in zweiter Linie in der Muskulatur, der Leber, in der Magen- und Darmschleimhaut, in der Niere. Das Gehirn und die übrigen Organe waren ganz bromarm, oder auch bromfrei. Die reichlichen Brombefunde in der Magen- und Darmschleimhaut können auf Grund der Ellingerschen Befunde nicht ohne weiteres als Bromdepots angesehen werden. Es handelt sich also bei der Bromaufspeicherung hauptsächlich um die Organe Haut, Blut, Muskulatur, und zwar gilt dies sowohl für das in anorganischer, wie in organischer Bindung gereichte Brom.

Was nun den relativen Bromgehalt der Organe anbelangt, so ist hier die Reihenfolge eine etwas verschiedene. Infolge der Durchspülung mit Zuckerlösung war es leider nicht möglich, die genauen Gewichte der frischen Organe zu bestimmen. Auch die Trockengewichte konnten nicht bestimmt werden, da von vornherein gebrannter Marmor den fein zerschnittenen Organen zugefügt werden musste. Es kam deshalb darauf an, irgendwie Mittelwerte zu bekommen. Zu diesem Zwecke bediente ich mich der Organgewichte eines Normalkaninchens von 2 kg Körpergewicht (Krause, Anatomie des Kaninchens), und berechnete daraus mit Hilfe meiner absoluten Zahlenwerte für jedes Organ den relativen Bromgehalt bei Darreichung von Bromnatrium, Bromokoll und Bromipin. Was die Reihenfolge anbetrifft, so stimmen meine Werte für das Bromnatrium mit denjenigen von Ellinger und Nencki überein.

XII. Tabelle.

Bromnatrium-Kaninchen von 2 kg Körpergewicht.

Blut	50	g =	0,87	pCt. Brom
Haut	181	g =	0,237	„ „
Niere	15	g =	0,25	„ „
Leber	82,4	g =	0,15	„ „
Gehirn	9	g =	0,097	„ „

Auch ich erhalte den grössten Prozentgehalt im Blut, dann in der Haut. Die Nieren kommen als Ausscheidungsorgan für die Aufspeicherung des Broms wohl kaum in Betracht. Bei Darreichung von Bromokoll finden sich ähnliche Verhältnisse, indem auch hier dieselbe Reihenfolge eingehalten wird wie beim Bromnatrium.

XIII. Tabelle.

Bromokoll-Kaninchen von 2 kg Körpergewicht.

Blut	50	g =	0,86	pCt. Brom
Haut	181	g =	0,38	„ „
Niere	15	g =	0,1	„ „
Leber	82,4	g =	0,065	„ „
Gehirn	9	g =	0,068	„ „

Das Bromipin macht jedoch eine Ausnahme. Es findet sich zwar, wie bei Darreichung der beiden anderen Präparate, der höchste Prozentgehalt an Brom im Blut; aber dann folgt die sonst ganz bromarme Leber mit ungefähr gleichem Bromgehalt wie die Haut. Ellinger fand bei Darreichung von Sabromin ähnliche Verhältnisse. Worauf dieser Mehrgehalt an Brom in der Leber beruht, kann wohl schwer mit Bestimmtheit erklärt werden. Vielleicht kommt dies auf Rechnung des Sesamöls, welches das Bromipin bekanntermassen als Lösungsmittel enthält. Es wäre nun schon denkbar, dass das Sesamöl nach Resorption noch einen Einfluss auf das Brom ausübte und dasselbe in der Leber festhalten würde. Auf diese Art könnte das Bromipin zu grösseren Bromdepots in der Leber Anlass geben. Dass dies einen Vorzug in der Wirksamkeit gewährleistet, kann man sich doch wohl nur schwer vorstellen.

XIV. Tabelle.

Bromipin-Kaninchen von 2 kg Körpergewicht.

Blut	50 g	= 0,67	pCt. Brom
Haut	181 g	= 0,32	„ „
Leber	82,4 g	= 0,38	„ „
Niere	15 g	= 0,4	„ „
Gehirn	9 g	= 0,086	„ „

Was das Verhältnis Brom zu Gesamthalogen anbelangt, so stimmen auch hier meine Befunde mit denjenigen von Nencki überein — mit Ausschluss der Bromipinbefunde —, indem sich in den chlorreichsten Organen die höchsten Bromwerte finden. Was die Brommengen zu den Chlormengen in den Organen anbelangt, so sind die Brommengen meist absolut grösser wie die Chlormengen. Es spricht dies also für eine starke Entchlorung des Organismus. Am besten kann man das an der Hand der nachfolgenden Tabelle konstatieren. Der Uebersicht halber wurde das Verhältnis Brom zu Chlor wie x : 1 angenommen.

XV. Tabelle.

1. Bromnatrium-Kaninchen.

Blut . . .	0,2266 g	Brom :	0,2048 g	Chlor =	1,106 : 1
Haut . . .	0,4254 g	„ :	0,3132 g	„ =	1,358 : 1
Leber . . .	0,0505 g	„ :	0,0045 g	„ =	10,88 : 1

2. Bromnatrium-Kaninchen.

Blut . . .	0,3131 g	Brom :	0,0348 g	Chlor =	8,997 : 1
Haut . . .	0,5510 g	„ :	0,6303 g	„ =	0,873 : 1
Leber . . .	—		—		—

3. Bromnatrium-Kaninchen.

Blut . . .	—		—		—	
Haut . . .	0,4687 g	Brom :	0,4160 g	Chlor =	1,126	: 1

1. Bromokoll-Kaninchen.

Blut . . .	0,3914 g	Brom :	0,0928 g	Chlor =	4,217	: 1
Haut . . .	0,6674 g	„ :	0,872 g	„ =	0,765	: 1
Leber . . .	0,0638 g	„ :	0,0720 g	„ =	0,887	: 1

2. Bromokoll-Kaninchen.

Blut . . .	0,4738 g	Brom :	0,0928 g	Chlor =	5,106	: 1
Haut . . .	0,7314 g	„ :	0,8752 g	„ =	0,836	: 1
Leber . . .	0,0433 g	„ :	0,0139 g	„ =	6,677	: 1

1. Bromipin-Kaninchen.

Blut . . .	—		—		—	
Haut . . .	0,383 g	Brom :	0,125 g	Chlor =	2,7	: 1
Leber . . .	0,426 g	„ :	0,065 g	„ =	6,67	: 1

2. Bromipin-Kaninchen.

Blut . . .	0,383 g	Brom :	0,167 g	Chlor =	2,024	: 1
Haut . . .	0,909 g	„ :	0,192 g	„ =	8,842	: 1
Leber . . .	0,164 g	„ :	0,053 g	„ =	3,107	: 1

3. Bromipin-Kaninchen.

Blut . . .	0,293 g	Brom :	0,0232 g	Chlor =	12,61	: 1
Haut . . .	0,453 g	„ :	0,0928 g	„ =	4,88	: 1
Leber . . .	0,321 g	„ :	0,0928 g	„ =	3,45	: 1

Ferner scheint aus diesen Befunden folgendes hervorzugehen: Die absoluten Brommengen, die in den einzelnen Organen bei den verschiedenen Tieren gefunden wurden, sind untereinander auffallend ähnlich im Vergleich zu den verschiedenen Mengen von Brom, die verfüttert wurden. So z. B. schwankte der Bromgehalt der Haut nicht sehr um 0,5 g, während doch die eine Reihe von Tieren in Form von Bromnatrium bis 38,5 g reines Brom erhalten hatte, die zweite, in Form von Bromokoll, 5,2—6 g Brom, die dritte, in Form von Bromipin, 10—33,2 g Brom. Es möchte hiernach fast so scheinen, als ob jedes Tier nur ein gewisses Quantum Brom eben aufzuspeichern vermag, und das überschüssige Brom einfach wieder ausscheidet. Der etwas vermehrte Bromgehalt in der Haut bei Darreichung von organisch gebundenem Brom könnte ebenfalls vielleicht, wie das schon für die Leber angegeben wurde, auf einem vermehrten Fettgehalt des Unterhautzellgewebes beruhen. Auf jeden Fall können wir nach diesen Befunden durch Darreichung von organischen Brompräparaten weder das Brom in andere Organe hineinlenken, noch in grösserer Menge in denselben zur Ablagerung bringen als es durch anorganische geschieht.

Therapeutische Schlüsse zu ziehen wird erst möglich sein, wenn wir wissen, was an der Bromtherapie das Wichtigere ist, ob die Menge des den Körper passierenden Broms, oder die Höhe der Bromdepots. Im ersteren Falle würden die anorganischen Salze natürlich überlegen sein, im letzteren Falle wären beide Gruppen gleichwertig: eine Ueberlegenheit der organischen Präparate erscheint vorläufig jedenfalls nicht experimentell zu stützen.

Zum Schluss danke ich Herrn Dr. med. Magnus-Alsleben, Privatdozent in Würzburg, für die Anregung und die Hilfeleistungen.